

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2001-519328(P2001-519328A)

【公表日】平成13年10月23日(2001.10.23)

【出願番号】特願2000-514883(P2000-514883)

【国際特許分類】

C 07 D 205/08 (2006.01)
 A 61 K 31/397 (2006.01)
 A 61 K 31/4427 (2006.01)
 A 61 P 31/22 (2006.01)
 C 07 D 401/12 (2006.01)

【F I】

C 07 D 205/08 Z
 A 61 K 31/397
 A 61 K 31/4427
 A 61 P 31/22
 C 07 D 401/12

【手続補正書】

【提出日】平成17年10月5日(2005.10.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

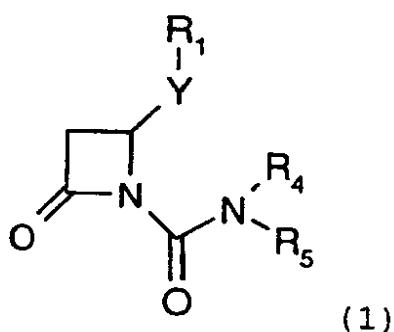
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】式1の化合物又はそれらの医薬として許容できる酸付加塩。

【化1】



(式中、Yは、S又はOであり；

R₁は、任意にNHC(O)-R₈又はC(O)-R₈で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル(式中、R₈はC₁₋₆アルキル、O-C₁₋₆アルキル、NH-C₁₋₆アルキル、(C₀₋₄アルキル)アリール又は(C₀₋₄アルキル)Hetであり、ここでHetは、N、O又はSからなる群より選択されたヘテロ原子を含む、5-又は6-員の一価のヘテロ環である。)；

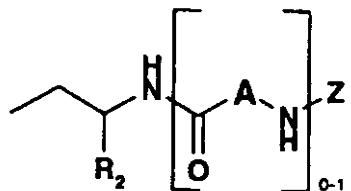
(C₀₋₆アルキル)アリール、ここで該芳香環は、任意にハロゲン、C₁₋₆アルキル、O-C₁₋₆アルキル又はNH-R₉により置換されていてもよい(式中、R₉は、C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、Het、又は式C(O)-R₁₀のアシル(式中R₁₀は、C₁₋₆アルキル、O-C₁₋₆アルキル、NH-

C_{1-6} アルキル、 $(C_{0-4}$ アルキル)アリール又は $(C_{0-4}$ アルキル)Hetである。)である。)；
 $(C_{0-6}$ アルキル)Het、ここで該Hetの炭素原子は、任意に、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $O-R_9$ 又は $NH-R_9$ により置換されてもよい(式中、 R_9 は先に定義されたものである。)；
もしくは、該Hetの窒素原子は、任意に R_9 によって置換されてもよいものである(式中、 R_9 は先に定義されたものである。)；

又は

R_1 は、下記式のアミノ酸アナログもしくはジペプチドアナログである：

【化2】



(式中、 R_2 は、H、任意に $(C_{1-6}$ アルキル)チオ、 $(C_{1-6}$ アルキル)スルホニル、もしくは C_{6-10} アリールで一置換されていてもよい C_{1-10} アルキルであるか、

又は C_{1-6} アルキルで一置換もしくは二置換されたアミド又はエステル基であり；Aは、 C_{6-10} アリール、Het、又は $CH-R_3$ である(式中、 R_3 は C_{1-6} アルキル又は $(C_{0-4}$ アルキル)アリールである。)；及び

Zは、H、 C_{1-6} アルキル、又は式 $C(O)-R_8$ のアシル(式中、 R_8 は先に定義されたものである。)である。)；

R_4 は、水素、低級アルキル、メトキシ、エトキシ、又はベンジルオキシであり；及び

R_5 は低級アルキル、低級シクロアルキル、 $(CH_2)_m-C(O)OR_6$ であり(式中、mは1又は2の整数であり、かつ R_6 は低級アルキル又はフェニル(低級アルキル)である。

)、

フェニル、下記からなる群より独立して選択された置換基により一置換、二置換又は三置換されたフェニル：低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、ヒドロキシ及びアミノ；

フェニル(低級アルキル)、下記からなる群より独立して選択された置換基によりそれらのフェニル部分が一置換又は二置換されたフェニル(低級アルキル)：低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、低級アシルアミノ、ジ(低級アルキル)アミノカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、(トリフルオロメチル)チオ、(トリフルオロメチル)スルフィニル、(トリフルオロメチル)スルホニル、及び $C(O)OR_7$ (式中、 R_7 は、低級アルキル又はフェニル(低級アルキル)である。)；

Het又はHet(低級アルキル)(式中、Hetは、未置換、一置換又は二置換された、N、O又はSからなる群より選択されたヘテロ原子を1又は2個含む、5又は6員の一価のヘテロ環を意味し、ここで各置換基は、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン及びヒドロキシからなる群より独立して選択される。)；

5-(ベンゾ[1,3]ジオキソリル)メチル、(1(R)-1-ナフタレニル)エチル、2-ベンゾチアゾリル、もしくは2-チアゾロ[4,5-b]ピリジニル；又は

R_4 及び R_5 は、それらが結合した窒素原子と共に、ピペリジノ、モノホリノ、チオモルホリノ、ピペラジノ、N-メチルピペラジノ、1-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリニル)、もしくは2-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリニル)、又は任意にフェニル又は $C(O)OCH_2$ -フェニルにより置換されていてもよいピロリジノ環であり、該フェニル環は任意に低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキル

アミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、低級アシリルアミノ、ジ(低級アルキル)アミノカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、(トリフルオロメチル)チオ、(トリフルオロメチル)スルフィニル、(トリフルオロメチル)スルホニル、及びC(O)OR₇（式中、R₇は低級アルキル又はフェニル(低級アルキル)である。）からなる群より独立して選択された置換基により一置換又は二置換されていてもよい。）。

【請求項2】 式中、YはS又はOであり；

R₁は、任意にC(O)-R₈又はNHC(O)-R₈で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（式中、R₈はC₁₋₆アルキル、NH-C₁₋₆アルキル、又はフェニルである。）；

(C₀₋₄アルキル)フェニルであり、ここで該フェニル環は任意に、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、又はNH-R₉により置換されていてもよい（式中、R₉は、C₁₋₄アルキル、フェニル、又は式C(O)-R₁₀のアシリル（式中、R₁₀はC₁₋₆アルキル、NH-C₁₋₆アルキル又はフェニルである。）；

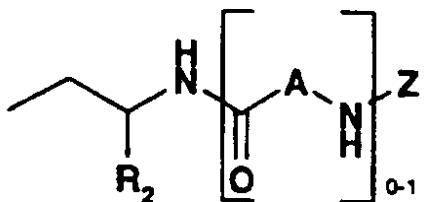
(C₀₋₃アルキル)Hetであり、ここで該Hetの炭素原子は、任意に、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、又はNH-R₉により置換されていてもよく；

もしくは、Hetの該窒素原子は、R₉で置換されている（式中、R₉は、C₁₋₄アルキル、フェニル、もしくは式C(O)-R₁₀のアシリル（式中R₁₀は、C₁₋₆アルキル、NH-C₁₋₆アルキル、又はフェニルである。）。）；

又は

R₁は、下記式のアミノ酸アナログもしくはジペプチドアナログである：

【化3】



（式中、R₂はH、任意にN-アルキル化されていてもよいアスパラギン側鎖、もしくは任意に(C₁₋₆アルキル)スルホニル又はフェニルで一置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり；

Aは、フェニル又はCH-R₃である（式中、R₃はC₁₋₆アルキル又は(C₀₋₄アルキル)フェニルである。）；及び

Zは、C(O)-R₈（式中、R₈はC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ又はフェニルである。）；

R₄は、水素又はC₁₋₃アルキルであり；及び

R₅は、任意に低級アルキル、低級アルコキシからなる群より独立して選択された置換基により置換されていてもよいフェニル；

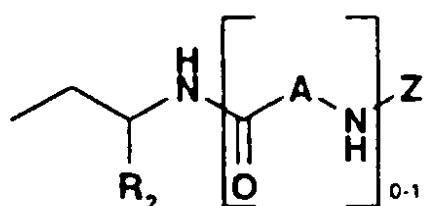
低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、及びC(O)OR₇（式中、R₇は低級アルキル又は(低級アルキル)フェニルである。）からなる群より独立して選択された置換基によりそれらのフェニル部分が任意に一置換又は二置換されていてもよいフェニル(低級アルキル)；

Het(低級アルキル)（式中、Hetは、N、O又はSから選択されたヘテロ原子を1又は2個含む、5又は6員の一価のヘテロ環を意味し、該環が任意に、低級アルキル又は低級アルコキシにより置換されていてもよい。）；又は

R₄及びR₅は、それらが結合した窒素原子と共に、任意にC(O)O-ベンジル又はフェニルで置換されたピロリジノを形成し、該フェニル環は任意にハロゲン、ニトロ、シアノもしくはトリフルオロメチルにより一置換又は二置換されていてもよい、請求項1記載の式1の化合物又はそれらの医薬として許容できる酸付加塩。

【請求項3】 式中、YはS又はOであり；
 R₁は、任意にC(0)-OMe又はNHC(0)-Phで置換されていてもよいC₁₋₃アルキル；
 フェニル、ベンジル又はフェニルエチルであり、ここで該フェニル環は、任意にクロロ又
 はメトキシで置換されていてもよい；
 Het、Het-メチル又はHet-エチル（式中Hetは、任意に窒素の位置で、メチル又はC(0)-R₁₀
 で（式中R₁₀はCH₂-t-Bu又はフェニルである。）置換されていてもよい2-、3-又は4-ピリ
 ジニルである。）；又は
 R₁は、下記式のアミノ酸アナログもしくはジペプチドアナログである：

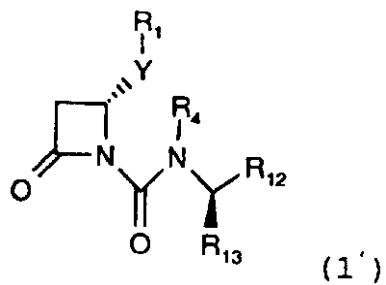
【化4】



（式中、R₂はH、CH₂-C(0)N(Me)₂、CH₂-CH(Me)₂、又は任意にメチルスルホニルで一置換さ
 れていてもよいメチルであり；
 Aは、フェニル又はCH-t-Buであり；及び
 Zは、C(0)-R₈（式中、R₈はCH₂-t-Bu又はO-t-Buである。）であり；
 R₄は、水素又は低級アルキルであり；及び
 R₅は、任意に低級アルキル、低級アルコキシからなる群より独立して選択された置換基により置換さ
 れていてもよいフェニル；
 低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、及び
 C(0)OR₇（式中、R₇は低級アルキル又は（低級アルキル）フェニルである。）からなる群より独立して選択された置換基によりそれらのフェニル部分が任意に一置換又は二置換されていてもよい（C₁₋₂アルキル）フェニルである、請求項2記載の式1の化合物又はそれらの医薬として許容できる酸付加塩。

【請求項4】 式1'の化合物：

【化5】



（式中、Yは、O又はSであり；
 R₁は、フェニル、4-クロロ-フェニル、ベンジル、フェニルエチル、2-ピリジニルメチル
 、3-ピリジニルメチル、4-ピリジニルメチル、
 CH₂-(S)CH(CH₂CH₂SO₂Me)-NH-Tbg-Boc、

$\text{CH}_2 - (\text{S})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CHMe}_2) - \text{NH}-\text{Tbg}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2 - \text{t-Bu}$;

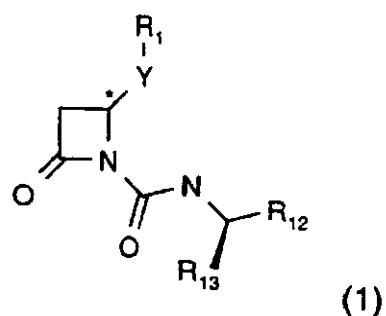
R_4 は、H 又は Me であり；

R_{12} は、フェニル、ベンジルオキシエチル、又は Het であり；並びに

R_{13} は、水素、メチル、エチル、プロピル、又はヒドロキシメチルである。)。

【請求項 5】 下記からなる群より選択された式1の化合物：

【化 6】



式中、 R_1 、 Y 、 R_{12} 、 R_{13} は下記のものである：

【表 1】

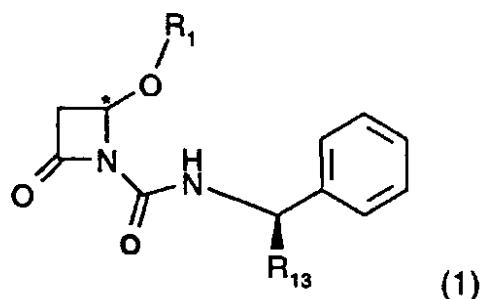
登録番号	R ₁	Y	R ₁₂	R ₁₃	*(R) 又は (S)
101	CH ₂ -(S)CH(CH ₂ CHMe ₂)·NH-Tbg-Boc	S	Ph	H	S
102	Ph	S	Ph	Me	S
103	CH ₂ Ph	S	Ph	Me	S
104	CH ₂ CH ₂ Ph	S	Ph	Me	S
105	CH ₂ -(S)CH(CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me)-NH-Tbg-Boc	S	Ph	Me	?
106	CH ₂ -(S)CH(CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me)-NH-Tbg-Boc	S	Ph	Me	?
107	Ph	SO	Ph	Me	?
108	Ph	SO	Ph	Me	?
109	4-ピリジニルメチル	S	Ph	Me	S
110	3-ピリジニルメチル	S	Ph	Me	S
111	2-ピリジニルメチル	S	Ph	Me	S
112	CH ₂ COPh	S	Ph	Me	S
113	2-ピリジニルメチル	S	CH ₂ CH ₂ O Bn	H	S
114	2-ピリジニルメチル	S	Ph	Et	S
115	CH ₂ -(S)CH(CH ₂ CHMe ₂)·NH-Tbg- COCH ₂ CMe ₃	S	Ph	Et	S
116	2-ピリジニルメチル	S	Ph	CH ₂ O H	S

【請求項 6】 登録番号101、102、103、105、106、108、109、110、111、112、114、115及び116からなる群より選択される、請求項5記載の式1の化合物。

【請求項 7】 登録番号101、102、103、105、106、112、及び115からなる群より選択される、請求項6記載の式1の化合物。

【請求項 8】 下記からなる群より選択された式1の化合物：

【化7】



式中、R₁ 及び R₁₃ は下記のものである：

【表 2】

登録番号	R ₁	*(R)(S)	R ₁₃
201	CH ₂ -CH(CH ₂ CHMe ₂)-NH-Boc	R +/-	H
202	CH ₂ -CH(CH ₂ CHMe ₂)-NH-Tbg-Boc	R +/-	H
203	CH ₂ -CH(CH ₂ CHMe ₂)-NH-Tbg-Boc	S	Me
204	CH ₂ -CH(CH ₂ CHMe ₂)-NH-Tbg-COCH ₂ -t-Bu	R +/-	H
205	CH ₂ -CH[CH ₂ C(O)N{(CH ₃)(C(CH ₃) ₃)}]-NH-COCH ₂ -t-Bu	R +/-	H
206	Ph-4-Cl	?	Me
207	Ph-4-Cl	?	Me
208	CH ₂ -CH ₂ NHC(O)-Ph-4-COCH ₂ -t-Bu	S	Me
209	(R)CHMeCO ₂ -Me	R +/-	Me
210	(S)CHMeCO ₂ -Me	S	Me

【請求項 9】 登録番号 202、203、204、205、206、207 及び 210 からなる群より選択される、請求項 8 記載の式 1 の化合物。

【請求項 10】 登録番号 202、203、204、及び 207 からなる群より選択される、請求項 9 記載の式 1 の化合物。

【請求項 11】 請求項 1 記載の式 1 の化合物、又はそれらの治療上許容できる塩を、医薬として許容できる担体と混合して含有する、ヒトを含む哺乳類のサイトメガロウイルス感染症を治療するための医薬組成物。

【請求項 12】 請求項 1 記載の式 1 の化合物、又はそれらの治療上許容できる塩を含有する医薬組成物。

【請求項 13】 請求項 1 記載の式 1 の化合物、又はそれらの治療上許容できる塩と、ガンシクロビル、オスカルネット、アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビル、シドフォビル、ペンシクロビル、及びロブカビルからなる群より選択される抗 - ヘル

ペス化合物を含有する医薬組成物。

【請求項 1 4】 請求項 1 記載の式 1 の化合物、又はそれらの治療上許容できる塩と、逆転写酵素阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤からなる群より選択される抗 - レトロウイルス化合物を含有する医薬組成物。